

〔文章编号〕 1007-0893(2023)02-0097-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.02.030

托法替布治疗老年人中重度类风湿性关节炎疗效及安全性评价

张振山 杨 磊 朱丽娟

(郑州大学附属郑州市中心医院, 河南 郑州 450007)

〔摘 要〕 **目的:** 研究老年人中重度类风湿性关节炎患者使用托法替布的治疗效果以及临床用药的安全性。**方法:** 选择郑州大学附属郑州市中心医院 2020 年 1 月至 2021 年 1 月接诊的 100 例老年人中重度类风湿性关节炎患者, 按照患者临床入院时间, 将患者进行编号, 其中奇数组为观察组, 偶数组为对照组, 各 50 例。对照组患者进行常规治疗, 观察组患者加用托法替布治疗, 比较两组患者治疗效果、治疗前后的外周血类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)情况以及用药治疗的不良反应。**结果:** 观察组患者总有效率为 98.00%, 高于对照组的 80.00%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者治疗后的外周血 RF、ESR、CRP 水平均明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的不良反应发生率低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 在常规治疗的基础上加用托法替布治疗, 能够提高临床治疗效果, 提高用药安全性, 改善重度类风湿性关节炎情况, 减少不良反应。

〔关键词〕 中重度类风湿性关节炎; 托法替布; 老年人

〔中图分类号〕 R 684.3 〔文献标识码〕 B

Evaluation of Efficacy and Safety of Tofacitinib in the Treatment of Elderly Patients with Moderate and Severe Rheumatoid Arthritis

ZHANG Zhen-shan, YANG Lei, ZHU Li-juan

(Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450007)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of elderly patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. **Methods** A total of 100 elderly patients with moderate to severe rheumatoid arthritis admitted to Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January 2020 to January 2021 were selected. According to the time of clinical admission, the patients were numbered. The odd-number group was the observation group, and the even-number group was the control group, with 50 cases in each group. The patients in the control group were treated with routine treatment, and the patients in the observation group were treated with tofacitinib. The therapeutic effect, rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) before and after treatment, and adverse reactions of drug treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 98.00%, higher than 80.00% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of RF, ESR and CRP the observation group were significantly lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** On the basis of conventional treatment, tofacitinib can improve the clinical treatment effect, improve the safety of medication, improve the condition of severe rheumatoid arthritis, and reduce adverse reactions.

〔Keywords〕 Moderate and severe rheumatoid arthritis; Tofacitinib; The elderly

中重度类风湿性关节炎是临床上最常见的炎症性自身免疫性疾病, 临床表现为关节处晨僵, 肿胀疼痛及出现关节障碍, 患者容易伴有发热, 贫血, 淋巴结肿大, 皮下结节等状况^[1]。类风湿性关节炎患者需要进行及时

治疗, 如未经过科学合理的治疗, 有可能造成关节功能丧失或畸形。现阶段类风湿性关节炎的发病原因还未明确, 临床治疗多需控制疾病进展, 减少致残率, 帮助患者缓解疾病症状, 减轻炎症, 并对关节实施保护。现阶段

〔收稿日期〕 2022 - 11 - 07

〔作者简介〕 张振山, 男, 主治医师, 主要研究方向是风湿免疫性疾病。

段临床多用抗风湿药甲氨蝶呤进行治疗,这类药物属于一类抗风湿药物,其能有效的抑制患者体内的嘌呤、嘧啶核苷酸的生成,并有效诱导T淋巴细胞,从而降低干扰素,减轻病症,控制骨破坏^[2]。单一使用甲氨蝶呤,患者容易出现恶心,呕吐,腹泻,脱发,消化不良等严重的不良反应,治疗效果欠佳,为了弥补常规治疗的不足,需要进行联合用药治疗。托法替布是JAK抑制剂,通过抑制剂JAK通路降低细胞因子信号传导、细胞因子诱导的基因表达及细胞的激活,从而降低多种慢性炎症反应。现阶段关于药物治疗中重度类风湿性关节炎的研究很多,但是在基础治疗上联合托法替布治疗的研究较少,故本研究通过对照实验说明托法替布治疗老年中重度类风湿性关节炎疗效及安全性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择郑州大学附属郑州市中心医院2020年1月至2021年1月接诊的100例老年中重度类风湿性关节炎患者,按照患者临床入院时间,将患者进行编号,其中奇数组为观察组,偶数组为对照组,各50例。对照组男性24例,女性26例,年龄60~76岁,平均年龄(66.32±7.60)岁,病程7个月~4年,平均病程(2.32±0.62)年。观察组男性27例,女性23例,年龄62~74岁,平均年龄(66.46±7.32)岁,病程7个月~4年,平均病程(2.47±0.63)年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1)患者符合中重度类风湿性关节炎的诊断标准^[1]; (2)患者近期末服用对研究有影响的药物; (3)患者无重大器官衰竭; (4)患者知情同意本研究。

1.1.2 排除标准 (1)患者存在严重的器官功能损伤; (2)患者前3个月服用过本研究药物; (3)患者临床资料不完整。

1.2 方法

1.2.1 对照组 常规治疗:急性期的治疗,要注意休息,避免感冒和过度劳累。如果有必要,可口服非甾体抗炎药进行抗炎镇痛治疗,如双氯芬酸钠缓释片(国药集团致君(深圳)坪山制药有限公司,国药准字H10970209)每日1~2次,每次0.1g以及布洛芬胶囊(江西银涛药业有限公司,国药准字H36022297)每次0.2g,每日2次,缓解患者的疼痛症状。治疗期间服用甲氨蝶呤(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31020644),每次5~10mg,每周2次。患者每7d为1疗程,共治疗3个疗程。

1.2.2 观察组 对照组服药基础上使用枸橼酸托法

替布片(齐鲁制药有限公司,国药准字H20193295),每日2次,早晚服用,每次5mg。患者每7d为1疗程,共治疗3个疗程。

1.3 观察指标

(1)治疗效果。显效:患者临床症状基本消失,各项检查结果恢复正常。有效:患者经过临床治疗后,症状体征明显改善,且检查结果基本正常。无效:患者经过治疗后,临床症状体征未见改善,甚至存在疾病加重的现象。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

(2)比较两组患者治疗前后的类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)指标情况。CRP可高于200mg·L⁻¹。检查方式:观察血象,方法:静脉抽血。(3)比较两组患者用药治疗后的不良反应:恶心、呕吐、腹泻、腹痛、食欲不振。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

观察组患者总有效率为98.00%,高于对照组的80.00%,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗效果比较 ($n=50$, 例)

组别	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	10	30	10	80.00
观察组	39	10	1	98.00 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后各项指标比较

治疗前,两组患者的各项指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者治疗后的RF、ESR、CRP水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后各项指标比较 ($n=50$, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	RF/U·mL ⁻¹	ESR/mm·h ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹
对照组	治疗前	301.35±71.36	48.04±6.25	67.06±3.52
	治疗后	270.62±20.54	29.46±2.57	32.16±2.74
观察组	治疗前	301.31±72.36	48.06±5.72	67.62±3.76
	治疗后	210.36±10.62 ^b	20.21±1.96 ^b	28.63±1.05 ^b

注:RF—类风湿因子;ESR—红细胞沉降率;CRP—C反应蛋白。

与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组患者不良反应情况比较

观察组患者的不良反应发生率低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表 3 两组患者不良反应情况比较 ($n=50$, 例)

组别	恶心	呕吐	腹泻	腹痛	食欲不振	总发生率/%
对照组	3	3	3	3	12	24.00
观察组	1	0	0	0	1	4.00 ^c

注: 与对照组比较, $^cP < 0.05$ 。

3 讨论

中重度类风湿性关节炎是一种以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病, 发病机制不明, 基本病理改变为关节滑膜的慢性炎症、血管翳形成, 并逐渐出现关节软骨和骨破坏, 最终导致关节畸形和功能丧失。临床治疗主要是抑制病变处炎症, 降低患者临床症状, 保护患者关节的功能, 避免关节处的畸形^[3-4]。甲氨蝶呤可以有效防止、延缓关节畸形、致残, 但其也会存在对骨髓、肝、肾、胃肠道有损害肺纤维化的风险^[5]。

现阶段根据发展的时间以及基本原理, 治疗类风湿性关节炎药物分别为五代: 非甾体类抗炎药物、激素类药物、更改病情药(慢功效抗风湿药)、以肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 抑制剂为主导的初期生物制剂、对于 T 细胞产生功效的新式生物制剂。托法替布于 2012 年被美国药品物管理局准许用以类风湿性关节炎的治疗方法, 在 2017 年 3 月国家药品监督管理局宣布准许在甲氨蝶呤效果不佳或没法承受类风湿性关节炎成年人的治疗中, 联合甲氨蝶呤使用托法替布治疗。托法替布是临床上常见的治疗药物, 适用于甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度至重度活动性类风湿性关节炎成年患者, 可与甲氨蝶呤或其他非生物改善病情抗风湿药联合使用。相比较以往的生物制剂多采用皮下注射或静脉输注, 托法替布因其口服的给药方式更容易被广大患者所接受^[6-7]。CRP 能够有效判断风湿症状严重程度, 对于病毒感染和细菌感染能起到判断作用, 其水平和疾病严重程度成正相关。RF 是抗变性免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 分子的 FC 片段的自身抗体, 不仅与变性的 IgG 分子反应, 也可同自身 IgG 或异体 IgG 分子反应, 并且与其他抗原和核蛋白发生交叉反应^[8-9]。RF 在外周淋巴结, 关节滑膜、扁桃体淋巴滤泡和骨髓产生, 是诊断类风湿性关节炎的重要血清学标志之一^[10-11]。本研究中, 观察组患者总有效率为 98.00%, 高于对照组的 80.00%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后的外周血 RF、ESR、CRP 水平均明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者的不良反应发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。充分体现托法替布的临床治疗效果, 虽然两种药物都能够有效的改善类风湿性关节炎的情况, 但是联合用药的作用效果更好, 能够有效缓解临床症状, 还能够降低患者不良反应的发生。

托法替布是 JAK 蛋白酶抑制剂, 通过抑制炎症现象, 可以迅速减轻病人临床表现, 治疗明显好于传统抗风湿药物^[12-13]。甲氨蝶呤能降低血清蛋白等促炎因子分泌, 抑止身体内嘌呤、嘧啶核糖核苷酸的合成, 并且能够诱发 T 淋巴细胞的表达, 降低炎症与骨质破坏, 提升治疗^[14]。托法替布主要是用于治疗类风湿性关节炎, 可改善风湿性关节炎所引起的关节肿胀, 疼痛等现象, 并且控制病情的发展, 但是在用药的时候要注意观察血常规或者是肝肾功能。日常还要注意加强关节保暖, 尽量避免出现受凉的情况, 以免导致病情加重。

综上所述, 在常规治疗的基础上加用托法替布治疗, 能够提高临床治疗效果, 提高用药安全性, 改善重度类风湿性关节炎情况, 降低不良反应。

〔参考文献〕

- (1) 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 (J). 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- (2) 孟涛. 应用托法替布治疗类风湿性关节炎的有效性及其安全性 (J). 安徽医学, 2021, 20(6): 20-23.
- (3) 周萌萌, 蔡斌, 张朝阳, 等. 托法替布治疗类风湿性关节炎的疗效与安全性研究 (J). 中国医学前沿杂志 (电子版), 2020, 12(11): 43-47.
- (4) 刘晓艳, 王婷, 常月霞. 不同剂量托法替布对难治性类风湿性关节炎患者的疗效及血清 CCL20 影响 (J). 中国处方药, 2022, 20(3): 121-123.
- (5) 庄铭城, 王小燕, 林泽伟. 托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床效果及对血清选择素表达的影响研究 (J). 中国医学创新, 2021, 16(18): 23-27.
- (6) 许珂, 蔡永松, 鲁超, 等. 甲氨蝶呤通过诱导自噬促进类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞凋亡机制的研究 (J). 中华风湿病学杂志, 2019, 23(2): 106-109.
- (7) 田新平, 曾小峰. 依托指南, 规范类风湿性关节炎的诊治, 贯彻达标治疗 (J). 中华内科杂志, 2018, 57(4): 240-241.
- (8) 王学川, 李霄, 梁承远. 基于 JAK-STAT 信号通路的药物研究进展 (J). 陕西科技大学学报, 2019, 37(6): 79-86.
- (9) 刘永波. HPLC 法测定枸橼酸托法替布片的含量 (J). 广东化工, 2022, 49(6): 190-194.
- (10) 韩强, 潘晨, 郑明伟, 等. 托法替布安全警戒信号挖掘与分析 (J). 中国新药杂志, 2022, 31(11): 1125-1131.
- (11) 张娟, 余雅坤, 田晶晶, 等. 托法替布治疗难治性类风湿性关节炎的分析 (J). 实用医学杂志, 2022, 38(8): 1006-1011.
- (12) 郭霞, 李俏, 蒋盛芝, 等. 托法替布治疗中重度类风湿性关节炎疗效分析 (J). 重庆医学, 2022, 51(8): 1335-1339, 1343.
- (13) 熊亚群, 周仕海, 肖幸华, 等. 托法替布致幼年特发性关节炎患儿肝损伤 (J). 药物不良反应杂志, 2022, 24(5): 266-268.
- (14) 姜克悦, 刘磊, 王文惠. 枸橼酸托法替布治疗活动性强直性脊柱炎的随机对照研究 (J). 实用医学杂志, 2022, 38(11): 1415-1418.